



TITLE:

新総合止血剤Coagumin使用による止血効果について

AUTHOR(S):

久世, 益治; 柏木, 崇; 大北, 純三; 小宮, 俊秀; 仁平, 寛巳

CITATION:

久世, 益治 ...[et al]. 新総合止血剤Coagumin使用による止血効果について. 泌尿器科紀要 1966, 12(6): 576-582

ISSUE DATE:

1966-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112971>

RIGHT:

新綜合止血剤 Coagumin 使用による止血効果 について

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

久	世	益	治
柏	木		崇
大	北	純	三
小	宮	俊	秀
仁	平	寛	巳

HEMOSTATIC EFFECT OF "COAGUMIN" IN CLINICAL USE

Masuji KUZE, Takashi KASHIWAGI, Junzô ÔKITA, Toshihide KOMIYA
and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan
(Director : Prof. H. Nihira, M. D.)

Coagumin, a new compound hemostatica, was intravenously administered to 21 patients with urological diseases, in whom 11 were subjected to operated on such as segmental cystectomy and nephrectomy. Out of 21 cases, effective results were seen in a total of 13 cases, while the other 8 cases were unable to evaluate the effect.

This agent gave an excellent effect on urological hemorrhage. The side-effect was negligible.

I 緒 言

尿路の手術後には血尿を来すことが多く、特に腎実質や膀胱、前立腺などの切開、切除後に高度の血尿をみることがある。このような尿中への出血を軽減、防止するためには手術手技の熟練や改善は勿論必要なことであるが、同時に術中術後に使用する止血剤の選択が重要な問題となってくる。手術に伴う出血の原因は単一のものではなく、手術中の shock, anoxia が潜在性の欠陥を助長することも考えられ、出血の原因を血液そのものに求められないことが多い。

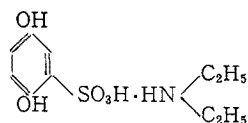
従来の止血剤はその目的と作用機序から血液凝固の面でその作用が期待されるものと、血管の側、特に血管透過性の面からのものとに大別されるが、出血の原因が多様であることから止

血剤の使用も単独でその効果を期待することは困難と考えられる。今回綜合止血剤として血小板増加および血管強化作用を有する Cyclonamine と Prothrombin 系賦活剤である Vitamin K₁、および抗プラスミン剤である Epsilon-aminocaproic acid の3種薬剤を合した Coagumin（エーザイ株式会社）の提供を受け、種々の血尿患者および泌尿器科領域の手術前後に投与して臨床的效果を検すると同時に血液凝固に関する2、3の検索を行なったのでこれらの結果を報告する。

II 製剤および投与法

Coagumin は1管 10ml の注射薬で、この中に Cyclonamine 250mg, Epsilon-aminocaproic acid 1,000mg, Vitamin K₁ 10mg を含有している。

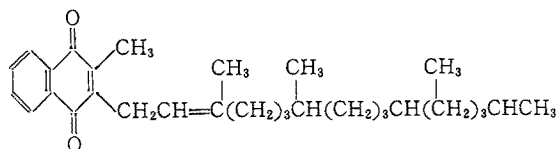
1) Cyclonamine



Cyclonamine の構造

Cyclonamine は Esteve, Laporte & Regne (1960)³⁾, Demars (1961)⁴⁾, Borel (1962)⁵⁾, Jichlinski (1963)⁶⁾ 等によってその止血作用、毒性の少

2) Vitamin K₁

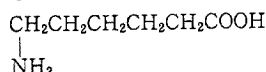
Vitamin K₁ の構造

Vitamin K には K₁~K₅ などがあって、K₁ はムラサキウマゴヤンから、K₂ は腐った魚粉から分離された。その他のK剤の誘導体はいずれもNaphthoquinone 核とその側鎖よりなり、主作用はその核にあって毒性はその側鎖に関連するとされる。作用と毒性の少い点から Vitamin K₁ が最も多用され、K₃, K₄ は溶血作用を有する点であり用いられていない。

Vitamin K₁ の作用としては次の点があげられている。

- 抗出血作用：肝におけるプロトロンビンの産生を促進する。
- ATP 産生：TCA サイクルに関与し ATP 産生を促す。
- 下垂体肥大作用。
- Prednisolone 様作用：消炎的に働く。
- 抗 Plasmin 作用：ACTH の不活化。

3) Epsilon-aminocaproic acid



Epsilon-aminocaproic acid の構造

線溶現象は手術、悪性腫瘍、白血病、婦人科領域の出血などにみられる病的線溶と、激しい運動や emotional stress, Adrenalin 注射等の場合に起る生理的線溶があり、勿論後者の場合は凝固因子や抗プラスミンの著るしい低下は伴わないが、重症線溶性出血の際にはかなり著るしい抗プラスミンの低下を来している。この低下を来せしめるのは抗プラスミンの産生不全とプラスミンの活性化により抗プラスミンが多量に消費されるからであるとされている。しかし実際には前者、すなわち肝における抗プラスミン産生不全がほとんどを占めているので、この点で抗プラスミン

いこと、臨床的に胃手術や前立腺手術に対して有用であることはすでに実証されている。すなわち a) 出血時間が短縮し、特に血管因子の障害に対して効果があって血管の収縮作用、血小板増加作用、血餅収縮能の増加作用などがある。b) 一方全血凝固時間やエロロンビン時間、血小板以外の凝固因子には影響をおよぼさない。

剤の投与が有意義となってくるのである。

用法、用量としては症例によって少しく異なるが、手術例および難治性血尿の症例には Coagumin を 1 日量 20ml, 2 回に分けて静注を 5 日間投与、軽度血尿の症例および小手術例には 1 日 10ml, 1 回静注で使用した。

III 諸種検査成績と臨床的効果

泌尿器科手術前後投与例11例と血尿および小手術例10例において上述の如く Coagumin を投与し、手術前と使用開始後 2 日目、および 5 日間使用後の 3 回にわたって次の如き検査を行なった。

- 1) 毛細血管抵抗試験
- 2) 出血時間 (Ivy 法)
- 3) 血小板数 (Digds 法)
- 4) プロトロンビン時間 (Quick 1 段法)
- 5) 部分トロンボプラスチン時間 (Brinkhous 法)
- 6) Fibrinolytic activity (プラスミン活性)
 - a) Euglobulin test
 - b) Standard fibrin-plate method
 - c) Fibrinolysis of clot

また検尿は尿沈渣中の赤血球数 (400×) を追求した。

1) 手術施行症例群

Coagumin を手術前後に使用した症例は 11 例で、この中男子 6 例、女子 5 例で年齢は 24 才から 73 才にわたっている。疾患は膀胱癌が 3 例、その他腎結核症、腎結石症、膀胱憩室、膀胱結石症、前立腺肥大症等である。施行した手術術式は膀胱癌に対する膀胱部分切除術、腎結石症に対する腎部分切除術、腎摘除術、TUR その他である。

表 1. 手術症例におけるコアグミン使用時の出血傾向検査および尿沈渣所見

症 例	年 令	性 別	診 断	手 術 術 式	手 術 時 間	出 血 量	術 後 経 過	投 与 量	毛細血管抵抗 (出血斑数)			出血時間 (Ivy 法)			血 小 板 数 (Digds 法)		
									前	中	後	前	中	後	前	中	後
173	M		膀胱癌	膀胱部分 切除術	2'10'	226 ml	術後 2 日目 より肉眼的 血尿消失	1 日 20 ml, 5 日間	0	1	0	(分) 3.5	(分) 2.0	(分) 3.5	480	800	790
267	F		外尿道口 周囲嚢胞	嚢胞摘除 術	21'		肉眼的血尿 なし	1 日 10 ml, 5 日間	4	0	4	2.5	2.5	2.0	680	1,090	1,340
324	F		左腎結核 症	左腎摘除 術	1'17'	65 ml	術直後のみ肉 眼的血尿	1 日 20 ml, 5 日間	0	0	0	3.0	1.0	2.0	1,730	1,360	1,520
459	M		膀胱憩室	膀胱憩室 摘除術	1'28'		術後 4 日間肉 眼的血尿	同 上	0	無数	1	2.5	3.5	0.5	1,820	1,260	920
562	M		膀胱癌	膀胱部分 切除術	1'06'	337 ml	術後 3 日間肉 眼的血尿	同 上	無数	無数	4	5.0	3.5	4.0	770	890	940
644	F		左副腎腫 瘍の疑	試験開腹 術	50'	185 ml	肉眼的血尿 なし	1 日 10 ml, 5 日間	3	無数	5	2.5	2.0	4.0	1,310	630	1,100
747	F		右残存尿 管炎	尿管摘除 術	55'	90 ml	〃	同 上	無数	無数	0	2.0	2.5	4.0	600	600	1,720
861	M		膀胱結石	膀胱切石 術	1'15'		術後 2 日間肉 眼的血尿	1 日 20 ml, 5 日間	0	0	0	3.5	2.5	2.5	610	1,600	1,100
964	M		膀胱癌	膀胱部分 切除術	1'22'	110 ml	術後 3 日目 より肉眼的 血尿消失	同 上	10	無数	0	1.0	2.5	2.0	980	810	1,450
1042	F		両腎結石 症	右腎部分 切除術	1'35'	210 ml	術直後より肉 眼的血尿なし	同 上	0	無数	無数	3.0	1.0	8.0	1,480	920	540
1154	M		前立腺肥 大症	T.U.R.	60'		術後 2 日目 に肉眼的血 尿消失	同 上	0	無数	無数	3.0		3.0	420		930

表 2. 血尿症例および小手術症例におけるコアグミン使用時の出血傾向検査

症 例	年 令	性 別	診 断	投 与 量	毛細血管抵抗 (出血斑数)			出血時間 (Ivy 法)			血 小 板 数 (Digds 法)			プロトロン ビン時間 (Quick 1 段法)			部分トロンボ プラスチン時 間 (Brink- haus 法)		
					前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後
124	F		左腎結核症	1 日 10 ml, 5 日間	0	0	0	(分) 1.5	(分) 2.0	(分) 5.0	1,670	770	1,040	(秒) 10.3	(秒) 11.5	(秒) 11.7	125.2	95.4	94.1
252	M		尿道狭窄	1 日 20 ml, 5 日間	3	6	0	4.0	1.0	3.0	720	2,060	1,200	10.8	12.2	11.6	78.0	76.6	93.1
370	M		陰 茎 癌	1 日 10 ml, 5 日間	0		0	2.0		5.0	480		640	11.2		11.6	82.0		80.0
443	M		左副睾丸炎	同 上	0	0	0	2.0	2.0	3.0	700	840	1,150	11.1	9.7	10.9	77.5	81.0	72.2
569	M		膀胱癌	1 日 20 ml, 5 日間	無数	0	3	4.0	4.5	4.5		440	600	11.5	11.7	10.7	65.4	85.1	69.1
645	M		左副睾丸炎	1 日 10 ml, 5 日間	0	3	0	3.0	1.5	3.0	1,020	960	1,080	11.0	11.6	10.9	89.5	92.7	85.0
764	M		前立腺癌	1 日 20 ml, 5 日間	無数		0	8.5		4.0	450		920	14.7		11.3	101.9		88.6
829	M		右睾丸腫瘍	1 日 10 ml, 5 日間	0		0	4.5		2.0	900		930	11.2		10.4	97.5		90.6
976	F		膀胱癌	同 上	2		0	1.0		1.5	1,570		460	10.5		11.1	54.3		80.4
1042	F		両腎結石症	同 上	3		3	1.0		3.5	1,510		1,240	10.9		11.7	87.5		94.4

(前=手術前日, 中=術後2日目, 投与開始2日目, 後=術後5日目, 投与開始後6日目)

プロトロンビン 時 間 (Quick 1段法)			部分トロンボ プラスチン時 間 (Brink- hous 法)			プ ラ ス ミ ン 活 性									尿 沈 渣 (赤血球/400×)			効 果 判 定	副 作 用
						Euglobulin			Fibrin- plate			Fibrinolysis							
前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後		
(秒)	(秒)	(秒)	(秒)	(秒)	(秒)	(分)	(分)	(分)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
11.4	11.6	11.0	69.3	73.4	62.0	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	3~10	30~50	0	著効 (-)	
10.7	11.7	10.9	89.8	82.1	89.0	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	5~6	0	有効 (-)	
12.2	11.9	11.3	86.6	100.0	73.9	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1~2	10~12	1~2	有効 (-)	
10.5	10.8	10.3	85.0	78.5	69.8	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2~3	30~50	1~2	著効 (-)	
11.3	11.2	10.5	88.9	60.2	92.0	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2~3	20~30	10~15	有効 (-)	
10.9	10.9	10.7	89.2	65.1	84.0	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	3~4		0	有効 (-)	
11.0	10.0	11.1	70.8	44.0	56.6	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1~2		0	0~1	無効 (-)
11.5	11.0	11.0	88.7	76.5	76.5	>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2~3	30~50	10~20	無効 (-)	
10.6	11.3	11.2	76.6	91.0	81.5	>120	>120	>120	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)		0	10~15	1~2	有効 (-)
11.2	11.3	11.2	97.6	64.4	90.6	>120	70	>120	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	5~6	5~6	0~3	有効 (-)	
11.0		11.1	78.4		73.4	>120		>120	(+)		(-)	(-)		(-)	0		30~50		無効 (-)

よび尿沈渣所見

(前=使用前, 中=使用開始2日目, 後=5日間使用後)

プ ラ ス ミ ン 活 性									尿 沈 渣 所 見 (赤血球数/400×)			効 果 判 定	副 作 用	備 考	
Euglobulin			Fibrin-plate			Fibri-nolysis									
前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後				
(分) >120	(分) >120	(分) >120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2~3	0	0	有効	(-)	抗結核化学療法中	
>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	5~6	2~3	0	著効	(-)	尿道拡張術後使用	
>120		>120	(-)		(-)	(-)		(-)	0		2~3	無効	(-)	陰茎腫瘍切除術時使用	
>120	110	>120	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0	0	不明	(-)	左副睪丸摘除術時使用	
>120	>120	>120	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	無数	無数	無数	無効	(-)	電気凝固術により血尿軽減	
>120	>120	>120	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1~2	1~2	0	有効	(-)	左副睪丸摘除術時使用	
33		>120	(+)		(-)	(+)		(-)	0		0	著効	(-)	プラスミン活性上昇例	
>120		>120	(-)		(-)	(-)		(-)	0		0	不明	(-)	右睪丸摘除術時使用	
>120		>120	(-)		(-)	(-)		(-)	30~50		20~25	やや有効	(-)	膀胱部分切除術施行前に使用	
>120		>120	(-)		(-)	(-)		(-)	0~1		3~5	無効	(-)	腎切石術施行前に使用	

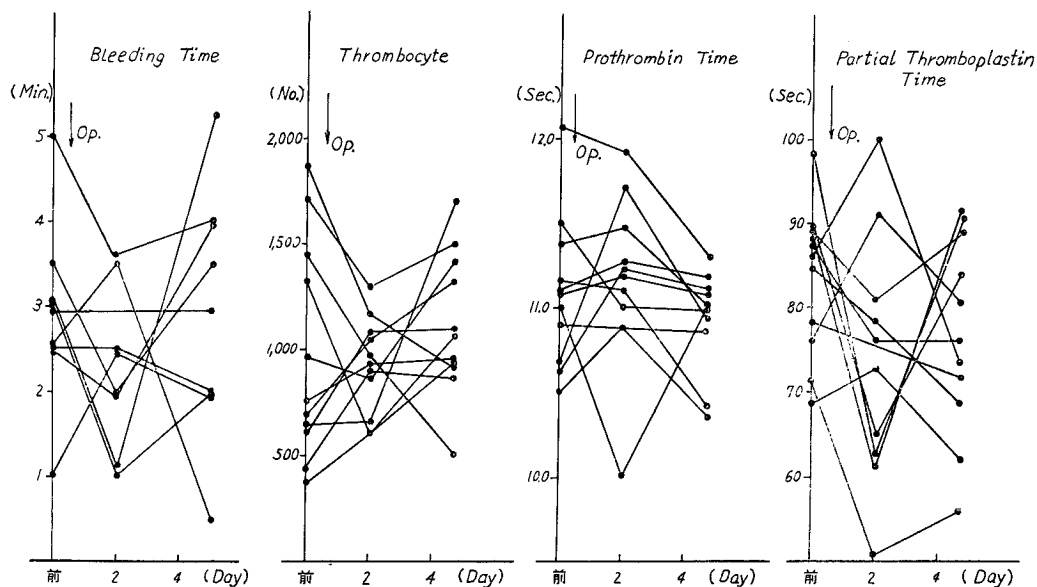


図 1. 手術症例におけるコグミン使用時の出血傾向検査

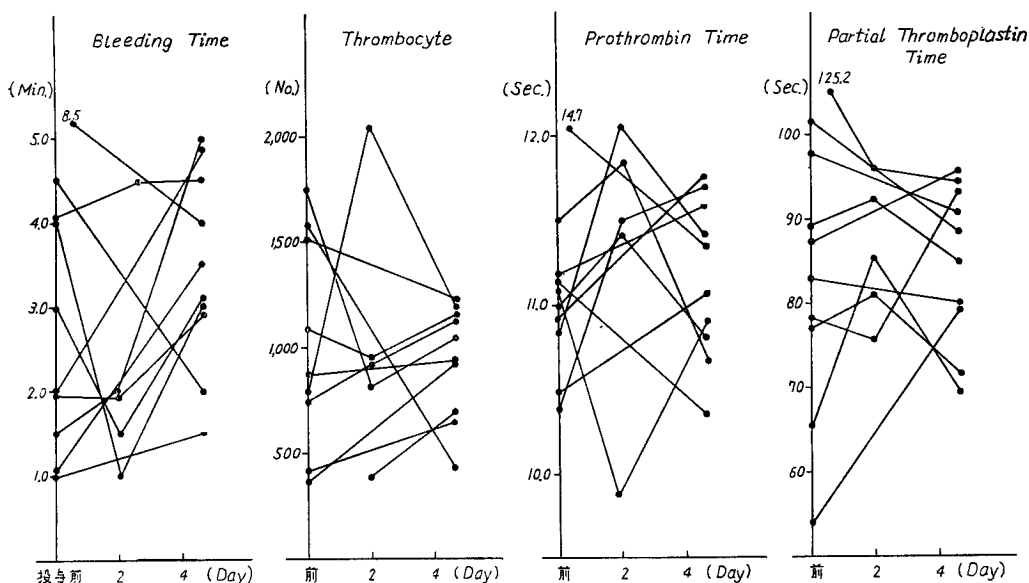


図 2. 血尿症例および小手術施行症例におけるコグミン使用時の出血傾向検査

手術時間としては手術術式により異なるが21分から最長2時間10分、平均69分で、術中出血量は最高337mlであった。膀胱、前立腺等下部尿路手術に際しては術後膀胱内に bag catheter または Nélaton's catheter を留置するので肉眼的血尿の程度を観察できるが、Coagumin の使用下では平均3～4日で肉眼的血尿が消失する例が多い。凝血学的検索では a) 毛細血管抵抗試験(陰圧法-200mmHg)では出血斑数が術前、

術後2日目に無数みられたものが投与5日間後で消失または減少している例が5例、不変の例が4例、術前になかったのが術後出現したのが2例である。b) Ivy 法による出血時間はその測定条件の種々の差を無視して数値的にのみ追求すると、術前の値に比して使用中および使用後に出血時間の短縮が多少なりとも認められたのが8例で、3例は逆に出血時間が延長しているかまたは不変であった。c) 血小板数は

Cyclonamine により増加するといわれるが、使用前に比して術後2日目または5日間使用後に多少とも増加していたのが11例中7例に認められた。しかしこれらはいずれも正常範囲内の変動であった。d) プロトロンビン時間(Quick 1 段法)に関しては投与前後において著しい差を認めないが、術後2日目の測定値は部分トロンボプラスチン時間と同様可成りの変動を示している(図1)。このプロトロンビン時間で期待したほどの効果をみないのは Quick 1 段法が Prothrombin 複合体の測定であるため、値が比較的に敏感でないという点に起因しているものと推定される。e) 部分トロンボプラスチン時間については正常域内の変動で有意の差を認めないが、術後2日目は手術的侵襲の影響の故か可成りの値の変動をみている。f) プラスミン活性の面では異常値を示したのが症例9、10および11のみでいずれも5日間使用後には Euglobulin, Fibrin 平板法とも正常に復している。g) 尿中の赤血球数の追跡結果は術前、術直後の尿中赤血球が5日目に減少した症例が11例中8例で、不変または逆に増加しているものが3例あった。以上を要約すると手術患者に Coagumin を使用して著効2例、有効6例、無効3例という結果を得た。これら投与例においては何らの副作用もみとめられなかった。

2) 血尿例および小手術症例群

腎結核、腎結石、膀胱癌、前立腺癌等の血尿に対して Coagumin を投与したのが5例、陰嚢内手術その他の小手術例が5例、計10例において出血傾向検査を行なった。出血の程度が少いので1日 10ml, 5日間の投与を7例に、残りの3例には1日 20ml を投与した。a) 毛細血管抵抗試験は手術例におけると同様に陰圧法で投与前、投与後を通じて改善されたと思われるものが4例、不変が6例であった。b) 出血時間の検査では多少とも短縮を認めたのが4例で他は不変であった。c) 血小板数では投与前に比して投与後増加を示したのが6例で、残りの4例は有意な変動を示さなかった。d) プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間ともあまり変化はなく、ただ1例前立腺癌の症例において効果をみている。e) プラスミン活性試験では投与前異常値にあった症例7の前立腺癌には極めて有効であったが、他の症例においては正常域内の変動で有意の結果は認めなかった。この前立腺癌の症例は組織学的に腺癌で各所に骨転移を認め、会陰式前立腺生検後に左腰部にかなり広範な皮下出血斑を来した症例で、プラスミン活性の上昇を示したので Vitamin K₁ 60mg と Coagumin 20ml を連日投与して出血性素因の改善の点では劇的效果を得

た。f) 尿中赤血球の推移としては最初から顕微鏡的血尿が存在しなかった症例をのぞき一応減少せしめることに効果があったと思われるものが4例、不変が2例、判定不能が4例である。

以上をまとめて効果を判定すると、血尿および陰嚢内手術などの小手術に際する Coagumin の効果は著効2例、有効3例、無効3例、不明2例であり、全例に副作用は認められなかった。

IV 総括ならびに考案

出血という現象は 1) 血管因子、2) 血液因子、3) 組織因子の異常によって引き起される。すなわち血管因子としては血管存在部位、動脈性または静脈性、血管の大きさ、弾性、収縮性、血管内圧、壁の透過性その他の破綻であり、血液因子としては凝固因子、血小板、線溶酵素系、抗凝固系、抗線溶系およびこれらに影響をおよぼすホルモン、ビタミンなどがあり、組織因子としては組織アクチベーターなどがあるといわれる⁴⁾。このそれぞれの失調に対する処置として Cyclonamine, Vitamin K₁, Epsilon-aminocaproic acid が有力となってくる。

Cyclonamine は血小板の増加作用、血餅収縮能、血管の収縮作用などを有する。また手術的侵襲の際に一時的全血凝固性の亢進がみられ、かかる際にトロンボプラスチン製剤を投与すると血管内血液凝固を来して shock におち入る危険性があるとされているが、Cyclonamine にはこのような危険がないのも有利な点である。Epsilon-aminocaproic acid の作用機序に関連して実際問題として線溶現象がおこるか否かは、plasminogen の濃度が一定である限り activator の濃度と inhibitor の濃度差によるのであるが、手術時には抗プラスミンの消費によりその低下を来すので抗プラスミン剤の投与が必要となってくるのである。また Vitamin K₁ は効果が発現するのに6時間から10時間、Cyclonamine は30分～60分であらわれ、Epsilon-aminocaproic acid は3～4時間以内に血中より消失するといわれる。

著者等の21例の使用経験をまとめてみるとその出血成因が何であれ、手術例および非手術例

を通じて癰血学的，尿所見および術後経過からみて著効4例，有効9例，無効6例，不明2例という結果を得た。

このことは多目的に開発された新綜合止血剤として当然のことではあるが，在来の単一の止血剤とは異った利点があり，各種の成因による出血の阻止という点で甚だ強力な武器であると考ええる。

V 結 語

1) 新綜合止血剤 Coagumin を諸種血尿患者および泌尿器科手術の計21例に使用して出血傾向検査，尿所見，術後経過などから判定して著効4例，有効9例，無効6例，不明2例の結果

を得た。

2) 毛細血管抵抗の改善，出血時間の短縮，プラスミン活性の異常例の改善を認めたが，プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間に関しては認むべき効果はなかった。

参 考 文 献

- 1) Borel, H. : Praxis, 11 : 284, 1962.
- 2) Demars, P. A. : Med. exp., 4 : 173~179, 1961.
- 3) Esteve, P. A. et al. : Thérapie, 15 : 110~118, 1960.
- 4) 真木正博：臨床血液，6：385~395，1965.
- 5) Jichlinski, D. : Urol. intern., 15 : 257, 1963.

(1966年4月11日特別掲載受付)